

## Nimesulide topical formulations

**Publication number:** JP2002522488 (T)

**Publication date:** 2002-07-23

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**




- **international:** **A61K9/06; A61K9/08; A61K9/12; A61K9/127; A61K31/00; A61K31/18; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/38; A61P29/00; A61K9/06; A61K9/08; A61K9/12; A61K9/127; A61K31/00; A61K31/18; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/38; A61P29/00; (IPC1-7): A61K31/18; A61K9/06; A61K9/08; A61K9/12; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/38; A61P29/00**

- **European:** **A61K9/127K; A61K31/00**

**Application number:** JP20000564620T 19990812

**Priority number(s):** GB19980017573 19980812; WO1999B01460 19990812

### Also published as:

 GB2340751 (A)  
 GB2340751 (B)  
 ZA200101689 (A)  
 US6818671 (B1)  
 TR200100455 (T2)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 2002522488 (T)

Abstract of corresponding document: **GB 2340751 (A)**

A therapeutically effective composition of nimesulide for topical application in the form of a gel or solution wherein said nimesulide is entrapped in a liquid crystal system of the type formed by, for example, glyceryl monoolein, cholesterol or lecithin and wherein the active ingredient rapidly penetrates the skin, thus avoiding staining, and is thereafter released over a sustained period of time.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-522488

(P2002-522488A)

(43) 公表日 平成14年7月23日 (2002.7.23)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	デマコト <sup>7</sup> (参考)
A 6 1 K 31/18		A 6 1 K 31/18	4 C 0 7 6
9/06		9/06	4 C 2 0 6
9/08		9/08	
9/12		9/12	
47/02		47/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-564620(P2000-564620)	(71) 出願人	エドコ・トレイディング・アンド・レプレ ゼンテーション・カンパニー・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成11年8月12日(1999.8.12)		トルコ共和国イスタンブール80223, シス リ, ビー・オー・ボックス 228
(85) 翻訳文提出日	平成13年2月13日(2001.2.13)		
(86) 国際出願番号	P C T / I B 9 9 / 0 1 4 6 0	(72) 発明者	エムビル, コラル
(87) 国際公開番号	W O 0 0 / 0 9 1 1 7		トルコ共和国イスタンブール80223, シス リ, ビー・オー・ボックス 228, エムビ ル・ファーマシューティカル・カンパニ ー・リミテッド
(87) 国際公開日	平成12年2月24日(2000.2.24)	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫 (外5名)
(31) 優先権主張番号	9 8 1 7 5 7 3 . 0		
(32) 優先日	平成10年8月12日(1998.8.12)		
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニメスリドを含む局所用医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、局所適用のためのニメスリドの組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリセリルモノオレイン溶媒相中にニメスリドを含む組成物であって、組成物の17～59重量%の量のグリセリルモノオレインが含まれる、前記組成物。

【請求項2】 グリセリルモノオレイン溶媒相中にニメスリドを含む組成物であって、グリセリルモノオレイン溶媒相が液晶構造を有する、前記組成物。

【請求項3】 組成物の0.1～5重量%の量のニメスリド、組成物の17～59重量%の量のグリセリルモノオレエート、及び組成物の40～82重量%の量の非水性溶媒を含む、前記組成物。

【請求項4】 ニメスリドが組成物の0.1～3重量%、好ましくは約1重量%の量で使用される、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】 非水性溶媒が、組成物の35～45重量%の量のDGMEと組成物の25～35重量%の量のエタノールとを含有する溶媒系である、請求項3又は4に記載の組成物。

【請求項6】 非水性溶媒が組成物の40～82重量%、好ましくは60～82重量%の量で使用されるDGMEである、請求項3又は4のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】 組成物の0.5～3重量%の量のゲル化剤をさらに含む、請求項3～6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】 ゲル化剤がヒドロキシプロピルセルロースである、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】 組成物の0～15重量%の量の水をさらに含む、請求項3～8のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】 水が組成物の0～10重量%で使用される、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】 組成物が水を全く含有しない、請求項9又は10に記載の組成物。

【請求項12】 組成物の0.25重量%までの量、好ましくは0.001～0.25重量%の量の少なくとも一つの他の添加剤をさらに含む、請求項3～11のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】 少なくとも一つの他の添加剤が、トウガラシオレオレジン、カプサイシン、ニコチネート類、ショウノウ、メントール、テレピン油、プロピルパラベンのような保存剤、BHT又はBHAのような抗酸化剤、EDTAのような金属イオン封鎖剤、又はFD&Cブルー1もしくはイエロー#5のような着色剤からなる群から選ばれる、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】 組成物が、ゲル、溶液、軟膏又はスプレー、好ましくはゲルの形態である、請求項1～13のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】 以下のステップを含む、請求項1～14のいずれかに記載の組成物の製造方法：

(i) ニメスリドを一種類又は複数種類の非水性溶媒に溶解して溶液を形成させ、これを30～90℃に加熱し；

(ii) 該溶液を予め35～55℃に加熱したグリセリルモノオレインと混合し；

(iii) 次いで攪拌し、室温に冷却して透明なニメスリド溶液を形成させる。

【請求項16】 以下のステップを含む、前記請求項のいずれかに記載の組成物の製造方法：

(i) グリセリルモノオレインを一種類又は複数種類の非水性溶媒に溶解して溶液を形成させ、これを30～90℃に加熱し；

(ii) 該溶液をニメスリドと混合し；

(iii) 次いで攪拌し、室温に冷却して透明なニメスリド溶液を形成させる。

【請求項17】 さらに、以下のステップを含む、請求項15又は16に記載の製造方法：

(iv) ニメスリド溶液にゲル化剤を、そのまま又は非水性溶媒（一種類又は複数種類）を用いて製造したゲルとして、混合する。

【請求項18】 さらに以下のステップを含む、請求項15～17のいずれかに記載の製造方法：

(v) 溶液又はゲルに水を混合する。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、局所に適用するためのニメスリド (Nimesulide) の組成物に関する。

## 【0002】

ニメスリドは、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) であり、これは特に水に対して良好でない溶解性を有する。これは医薬として許容しうる賦形剤を含むビヒクル中に懸濁物として各種の濃度で処方されてくる。これらのビヒクルは、典型的には約1%のニメスリドを含む水性ゲルからなっている。懸濁物中のニメスリドは、その皮膚を経由した吸収が、懸濁質から遊離した薬剤分子を放出することの困難性により減少されるために、制約された医療的活性しか持たないかもしれない。他方、溶解されたニメスリドは、受容体部位に遊離薬剤分子が直ちに利用可能であるという利益をもたらすかもしれない、そして溶解されたニメスリドを含むゲルは、各種の医薬的溶媒を使用して調製されてきた。しかしながら、溶解されたニメスリドを含むゲル産物を局所に適用する場合、これらは不愉快な黄色みがかったシミを皮膚及び／又は着衣に残す。

## 【0003】

種々のニメスリド組成物を提供するための、多くの試みがなされてきた。これは、EP-A-0782855及びEP-A-0812587に記載されているものを含む。EP-A-0782855において、ニメスリドの粒子が基剤成分中に分散（溶解ではない）される。EP-A-0812587において、ニメスリドは、水を本質的な成分とし、そして12w/w%までの量のグリセリルモノオレインのような界面活性剤を含む、“経皮吸収増加ビヒクル基剤”として漠然と記載された媒体中に組み込まれる。

## 【0004】

したがって、治療上有効であり、しかも局所に適用した場合、シミを残さない又は実質的にシミを残さないニメスリド組成物を提供することが、本発明の目的である。この所望の特性の組み合わせが、本発明の組成物により達成されることが見いだされた。本発明の組成物は、ニメスリドが皮膚の上層（角質層）に急速に浸透することを可能にするかもしれない。一旦角質層に入ったならば、ニメス

リドは、皮膚のさらに深い層にさらにゆっくり放出され、これはニメスリドが使用される状態の治療には利益のあることである。

#### 【0005】

本発明は、グリセリルモノオレイン溶媒相中にニメスリドを含む局所適用用の組成物を提供する。当該組成物においてグリセリルモノオレインは組成物中に組成物の17~59重量%の量含まれる。

#### 【0006】

本発明はさらに、グリセリルモノオレイン溶媒相中にニメスリドを含む局所適用用の組成物を提供する。当該組成物においてグリセリルモノオレイン溶媒相は液晶構造を有することができる。

#### 【0007】

本発明はさらに、ニメスリド、グリセリルモノオレイン及び非水性溶媒を含む局所適用用の組成物を提供する。当該組成物は、場合によりゲル化剤、水及び他の添加剤を含むこともできる。

#### 【0008】

ニメスリドは、組成物中に、好ましくは組成物の0.1~5重量%、さらに好ましくは0.1~3重量%、最も好ましくは約1重量%の量使用される。

グリセリルモノオレイン（又はモノオレート）は、組成物の最低10~45重量%、好ましくは17~45重量%、さらに好ましくは17~59重量%の量使用できる。グリセリルモノオレインは、モノオレイン含有量の高い蒸留モノグリセリド混合物として市販されている（例えば、米国Eastman Chemicals社の“GMOphic”、又は代替製造業者の“Glycerol Monooleate”）。

#### 【0009】

非水性溶媒は、好ましくは組成物の40~82重量%、さらに好ましくは60~82重量%の量使用される。該溶媒は医薬として許容されうるべきものであり、例えば、 $C_{1-6}$  アルコール、N-メチルピロリドン、グリコール又はエーテルグリコール（例えばプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール又はジエチレングリコールのような $C_{2-6}$  化合物）、エーテル（例えばジエチルエーテル又はジエチレングリコールモノエチルエーテル（DGME）のような $C_2$

エーテル)、又は $C_{12}$ グリセリド又はエトキシル化グリセリド(例えばカプリック(capric)、カプリリック(caprylic)、アラキノイック(arachinoic)及びベハノイック(behanoic)グリセリド、及びそれらのエトキシル化誘導体類、特に例えば6ポリオキシエチレン単位を含有するカプリリック/カプリクトリグリセリド類又は誘導体類)でありうる。これらの溶媒の混合物も使用できる。好ましくは、DGME及びエタノールのような $C_{1-4}$ アルコールを含有する溶媒系が使用される。好ましくは、組成物の35~45重量%の量のDGMEと25~35重量%の量のアルコールとを有する溶媒系である。さらに好ましくは、溶媒としてDGMEだけを組成物の好ましくは40~82重量%の量、さらに好ましくは60~82重量%の量使用する。

#### 【0010】

組成物は、場合によりヒドロキシプロピルセルロース又はフュームド(fumed)二酸化ケイ素(例えばCab-0-Sil)のようなゲル化剤を含むこともできる。好ましくはヒドロキシプロピルセルロースを使用する。ゲル化剤は必要ではないが、長期間の構造完全性の維持を補佐しうるので、完成品の保存安定性に影響を与えることができる。ゲル化剤はさらに、製造業者が多様な粘度及び濃度を有する完成品を自由に設計できるような融通性も提供できる。好ましくは、ゲル化剤は組成物の0.1~10重量%、さらに好ましくは0.5~3重量%の量使用される。

#### 【0011】

当該組成物は水を全く含有する必要がない。しかしながら、場合により、組成物の好ましくは15重量%まで(例えば5~15重量%)、さらに好ましくは10重量%まで含むことができる。

#### 【0012】

他の成分も場合に限り組成物に含まれてもよい。例えば、トウガラシオレオレジン(capsicum oleoresin)、カプサイシン、ニコチネート類、ショウノウ、メントール、テレピン油、保存剤(例えばプロピルパラベン)、抗酸化剤(例えばBHT又はBHA)、金属イオン封鎖剤(例えばEDTA)、又は着色剤(FD&Cブルー1もしくはイエロー#5)である。好ましくはこのような任意の添加剤は、組成物の0.25重量%までの量、例えば0.001~0.25重量%の量含まれる。

## 【0013】

好ましくは、当該組成物は、ゲル、溶液、軟膏又はスプレーの形態である。最も好ましくは当該組成物はゲルの形態である。ゲルは適用が容易で、溶液のように滴り落ちず、またゲルの用量は通常スプレーの用量よりも調節が容易である。ゲルはゼリー様の物質であり、例えばニメスリド溶液にゲル化剤を加えることによって形成できる。ニメスリドスプレーは噴霧装置に入れたニメスリド溶液でありうる。

## 【0014】

ニメスリド組成物は、疼痛、炎症、又は硬直を特徴とする多様な適応症に使用できる。そのような適応症は、表在関節（膝、足首、手首及び肘）の骨関節症；リウマチ；急性筋骨格傷害及び／又は挫傷；筋痙攣；緊張；捻挫；関節周囲炎；上顎炎；腱炎；滑液包炎；腱滑膜炎；テニス肘；背緊張；腰痛；坐骨神経痛；神経痛；及び結合組織炎である。

## 【0015】

当該組成物は、まずニメスリドを非水性溶媒（一種類又は複数種類）に溶解して溶液を形成させることによって製造できる。この溶液は30～90℃に加熱し、予め35～55℃に加熱してあったグリセリルモノオレインと混合できる。この混合ステップの後、攪拌し、室温に冷却して透明のニメスリド溶液が形成されうる。

## 【0016】

当該透明ニメスリド溶液は、あるいは、まずグリセリルモノオレインを非水性溶媒（一種類又は複数種類）に溶解して溶液を形成させることによって製造することもできる。該溶液を30～90℃に加熱してニメスリドと混合し、その後攪拌し、室温に冷却して透明のニメスリド溶液が形成できる。

## 【0017】

場合により、ニメスリド溶液にゲル化剤をそのまま又は非水性溶媒（一種類又は複数種類）を用いて製造したゲルとして混合してもよい。水及び他の任意の添加剤を組成物に含有させる場合、これらは組成物に最終ステップとして混合できる。

## 【0018】



本発明は、適用に際して皮膚及び衣服に黄色のシミを残さないという利点を有する組成物の提供を可能とする。本発明のニメスリド組成物は液晶構造の形態でありうると考えられている。

### 【0019】

該組成物は皮膚に局所適用されるが、皮膚は清潔でなければならず、好ましくは使用前に清浄にしておく。清潔にすることにより組成物の浸透のための良好な皮膚表面が提供される。したがってシミの防止に役立つ。また、清潔にすることにより塩又は汚れのような皮膚の表面物質が存在する何らかのゲル化剤と複合するのを防ぎ、組成物が凝固するのを防ぐ。

### 【0020】

#### 【実施例】

以下の実施例は、本発明の例示である。

#### 実施例1:

ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME)	42. 5w/w% ;
SDアルコール (エタノール)	30w/w% ;
水	10w/w% ;
ニメスリド	1w/w% ;
グリセリルモノオレイン	16. 5w/w%。

### 【0021】

ニメスリドをDGME及びエタノール中に溶解して、溶液を形成し、これを45℃に加熱した。この加熱した溶液を、前もって45℃に加熱したグリセリルモノオレインに加えた。混合物を攪拌し、そして室温まで冷却して、清澄な溶液を得て、これに水を加えた。

### 【0022】

#### 実施例2:

ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME)	40w/w% ;
SDアルコール (エタノール)	25. 5w/w% ;
水	10w/w% ;
フュームド二酸化ケイ素	7w/w% ;

ニメスリド	1w/w% ;
グリセリルモノオレイン	16. 5w/w%。

## 【0023】

ニメスリドをDGME及びエタノール中に溶解して、溶液を形成し、これを45℃に加熱した。この加熱した溶液を、前もって45℃に加熱したグリセリルモノオレインに加えた。混合物を攪拌し、そして室温まで冷却して、清澄な溶液を得た。次いでゲル化剤（二酸化ケイ素）を所望の軟度を得るまで溶液に加えて、清澄なゲルを得た。最後にゲルに水を加えた。

## 【0024】

別の方法として、ニメスリドを48～50℃のDGMEにゆっくりと加えて、溶液を形成した。グリセリルモノオレインを48～50℃に加熱し、そしてニメスリド溶液に混合しながらゆっくりと加えて、清澄なニメスリド溶液を得て、これを室温まで冷却した。エタノール及びゲル化剤を充分に混合して、アルコール性ゲルを形成し、これをニメスリド溶液に室温でゆっくりと混合して、清澄なゲルを得た。最後に水をゲルに加えた。

## 【0025】

実施例3:

ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME)	42. 5w/w% ;
SDアルコール	30w/w% ;
水	10w/w% ;
ニメスリド	1w/w% ;
グリセリルモノオレイン	16. 475w/w% ;
カプサイシン	0. 025w/w%

実施例1に記載したように清澄なゲルを調製した。次いで最終工程でカプサイシンを加え、そして溶解し、そして均質になるまでゲルに混合した。

## 【0026】

実施例4:

ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME)	81w/w% ;
ヒドロキシプロピルセルロース	1w/w% ;

ニメスリド

1w/w% ;

グリセリルモノオレイン

17w/w%。

## 【0027】

ニメスリドをDGMEに溶解して、清澄な溶液を形成し、これを43~47℃に加熱した。グリセリルモノオレインを43~47℃に加熱し、そして溶液に混合して、清澄な溶液を形成し、これを混合し、そして室温まで冷却した。混合速度を十分に増加して、混合の渦を作り、そしてヒドロキシプロピルセルロースを加えた。清澄なゲルが得られるまで、混合を継続した。

## 【0028】

実施例5:

ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME) 63. 1w/w% ;

ヒドロキシプロピルセルロース

1. 4w/w% ;

ニメスリド

1w/w% ;

グリセリルモノオレイン

34. 5w/w%

実施例5に記載した方法を使用して、ゲルを得た。

## 【0029】

実施例6:

ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME) 82w/w% ;

ニメスリド

1w/w% ;

グリセリルモノオレイン

17w/w%。

## 【0030】

ニメスリドをDGMEに溶解して、清澄な溶液を形成し、これを43~47℃に加熱した。グリセリルモノオレインを43~47℃に加熱し、そして溶液に混合して、清澄な溶液を形成し、これを混合し、そして室温まで冷却した。

## 【0031】

目視試験によれば、清澄な透明な媒体が観察され、そしてニメスリドの結晶は観察されず、ニメスリドは溶液としてのみ存在していることを示唆した。実施例の組成物は、さらに物理的に安定であることが見出され、例えばこれらを40℃で60日間以上保存することが可能であった。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter- national Application No.  
PCT/IB 99/01460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/18 A61K9/127 A61K47/14 A61K47/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELD(S) SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	EP 0 812 587 A (PANACEA BIOTEC LTD) 17 December 1997 (1997-12-17) the whole document	1, 3, 7-10, 12, 14-18
X, Y	US 5 716 609 A (JAIN RAJESH ET AL) 10 February 1998 (1998-02-10) the whole document	1, 3, 7-10, 12, 14-18
A	EP 0 782 855 A (HELSINN HEALTHCARE S A) 9 July 1997 (1997-07-09)	
A	EP 0 812 591 A (PANACEA BIOTEC LTD) 17 December 1997 (1997-12-17)	
A	US 3 840 597 A (MOORE G ET AL) 8 October 1974 (1974-10-08)	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of text C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may form basis for priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relevant to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in compliance with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "C" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of or in combination with other cited documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of making of the international search report
5 October 1999		12/10/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010, Patentstrasse 2 D-72501 Vöhringen Tel. (+31-70) 540-2043, Telex 551 651 ept, Fax (+31-70) 540-2019		Authorised officer Fischer, H

Form PCT/ISA/210 (previously 210) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

Patent Application No.

PCI/IB 99/01460

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0812587 A	17-12-1997	AU 696767 B	17-09-1998
		CA 2186919 A	01-04-1998
		CZ 9603165 A	13-05-1998
		HU 9601443 A	28-04-1998
		JP 10139661 A	26-05-1998
		NO 302334 B	23-02-1998
		NZ 299500 A	24-02-1997
		AU 6796096 A	09-04-1997
US 5716609 A	10-02-1998	AU 693720 B	02-07-1998
		CA 2188703 A	24-04-1998
		CZ 9603166 A	13-05-1998
		EP 0812591 A	17-12-1997
		JP 2875988 B	31-03-1999
		JP 10130143 A	19-05-1998
		NO 964189 A	06-04-1998
		NZ 299481 A	22-09-1997
		AU 6795996 A	09-04-1997
		HU 9601442 A	28-04-1997
		US 5688829 A	18-11-1998
EP 0782855 A	09-07-1997	AU 701740 B	04-02-1999
		AU 3619295 A	02-05-1998
		BG 101526 A	30-01-1998
		BR 9509183 A	30-12-1997
		CZ 9701703 A	14-01-1998
		DE 782855 T	28-05-1998
		FI 972362 A	25-07-1997
		WO 9712608 A	10-06-1997
		JP 2894843 B	24-05-1999
		LT 97100 A, B	29-12-1997
		LV 11966 A	20-02-1998
		LV 11966 B	20-04-1998
		NO 972537 A	04-06-1997
		NZ 327092 A	29-09-1999
		PL 320534 A	13-10-1997
		SI 9620016 A	31-12-1997
		SK 70497 A	08-10-1997
		US 5837735 A	17-11-1998
		CA 2201722 A	18-04-1996
		ES 2110375 T	16-02-1998
		WO 9611002 A	18-04-1996
EP 0812591 A	17-12-1997	AU 693720 B	02-07-1998
		CA 2188703 A	24-04-1998
		CZ 9603166 A	13-05-1998
		JP 2875988 B	31-03-1999
		JP 10130143 A	19-05-1998
		NO 964189 A	06-04-1998
		NZ 299481 A	22-09-1997
		AU 6795996 A	09-04-1997
		HU 9601442 A	28-04-1997
		US 5716609 A	10-02-1998
		US 5688829 A	18-11-1997
US 3840597 A	08-10-1974	AR 206496 A	30-07-1976
		AT 332862 B	25-10-1976
		AT 79175 A	15-02-1976

Form PCT/IB/92 (Latest family member) July 1993

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Continuation on parent family members

Inventor: Total Application No.

PCT/JP 99/01460

Parent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3840597 A		AT 330740 B	12-07-1976
		AT 583473 A	15-10-1975
		AU 5758673 A	09-01-1975
		BE 801812 A	02-01-1974
		CA 1009663 A	03-05-1977
		CH 585705 A	15-03-1977
		CH 586667 A	15-04-1977
		DD 110262 A	12-12-1974
		DE 2333643 A	24-01-1974
		ES 416223 A	01-09-1976
		ES 440989 A	01-07-1977
		FI 61877 B	30-06-1982
		FR 2190460 A	01-02-1974
		GB 1435755 A	12-05-1976
		IE 38157 B	04-01-1978
		JP 57140712 A	31-08-1982
		JP 1202851 C	25-04-1984
		JP 57136560 A	23-08-1982
		JP 58035989 B	05-08-1983
		JP 1221342 C	26-07-1984
		JP 49042640 A	22-04-1974
		JP 58050984 B	14-11-1983
		JP 1265131 C	27-06-1985
		JP 59031755 A	20-02-1984
		JP 59044311 B	29-10-1984
		NL 7308661 A	07-01-1974
		OA 4433 A	15-03-1980
		SE 417089 B	23-02-1981
		ZA 7303807 A	24-04-1974
		BE 765558 A	11-10-1971
		CA 1010890 A	24-05-1977
		CA 1023380 A	27-12-1977
		CA 1024771 A	24-01-1978
		CH 557804 A	15-01-1975
		DE 2118190 A	09-03-1972
		GB 1306564 A	14-02-1973
		IT 1044215 B	20-03-1980
		NL 7104420 A, B	15-10-1971
		US 3906024 A	16-09-1975
		US 4164412 A	14-08-1979

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

FI

キーワード(参考)

A61K 47/10

A61K 47/10

47/14

47/14

47/38

47/38

A61P 29/00

A61P 29/00

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 フィグエロア、レイ

アメリカ合衆国フロリダ州33166, メドリ  
ー, ノース・ウェスト・サウス・リバー・  
ドライブ 8242, アール・エフ・テクノロ  
ジー・コンサルタンツ・インコーポレーテ  
ッド

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA24 BB31  
CC05 DD29 DD37 DD38 DD39  
DD45 DD46 DD50 DD60 EE32  
EE52 EE58 FF67  
4C206 AA01 JA11 MA02 MA03 MA05  
MA33 MA37 MA48 MA83 MA06  
ZB11